

## 폴리에틸렌옥시드를 이용한 캡토프릴 매트릭스 정제의 제조 및 약물동력학적 평가

장 혁†, 백명기, 지용길

충남대학교 약학대학  
(1998년 11월 30일 접수)

### Preparation and Pharmacokinetic evaluation of Captopril Matrix Tablets with Polyethylene Oxide

Ge Jiang<sup>†</sup>, Myoung Ki Baek and Ung Kil Jee

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea  
(Received November 30, 1998)

**ABSTRACT**—The captopril matrix tablets composed of polyethylene oxide(PEO) was prepared and administered to beagle dogs. Captopril matrix tablets were prepared using direct compressed method and wet granulation compressed method with various ratios of drug to PEO. The diffusion rate of captopril matrix tablets followed on the Higuchi's diffusion model. With increasing hardness of captopril matrix tablets, release rate was decreased. Each formulation was evaluated by the area under the curve (AUC) and time course of plasma captopril concentration after oral administration to beagle dogs. The AUC<sub>0-12</sub> were 9.126  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  and 6.417  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  for the matrix tablets and conventional tablets, respectively. Therefore, the bio-availability of captopril matrix tablets was greater than that of commercial product. It is suggested that captopril matrix tablets using PEO is a useful sustained release formulation.

**Keywords**—Captopril, Matrix tablet, Polyethylene oxide(PEO), Beagle dogs

Captopril은 angiotensin-converting enzyme(ACE, bradykinase, kininase) 저해제로 ACE의 활성 부위에서 angiotensin I보다 30,000배의 친화력을 가지므로 경쟁적으로 angiotensin I의 II로의 전환을 방해한다. 따라서 혈중 angiotensin II의 농도가 낮아져 혈관 수축 현상으로 인한 혈압의 상승이 방해되어 혈압이 떨어지게 된다.<sup>1)</sup>

경구 투여한 captopril은 투여후 15분 이내에 혈압 강하 효과가 나타나며, 1-2시간에 최대 약효를 나타내고, 일반적으로 투여 후 2-6시간 동안 약효가 지속된다. 생체내 반감기는 2시간 이내이고 투여량의 50%가 미변화체로 뇨로 배설되며 나머지 50%는 대사를 받게 된다.<sup>2)</sup>

따라서 최근 고분자를 이용한 매트릭스로부터의 captopril 방출 속도 조절에 대한 연구가 많이 행해지고 있으며 그 적용방법도 경구투여, 경피투여, 주사제 및 implant등 많은 적용방법이 시도되고 있다. 이중 현재까지 hydroxypropylmethylcellulose(HPMC)<sup>3)</sup>와 oily semisolid<sup>4,5)</sup>를 이용하여 captopril의 과립을 코팅한 매트릭스형태로 제조하여 경구로 복

용할때 약물의 방출이 지속화 되도록 한 예가 보고된바 있다.

폴리에틸렌옥시드(PEO)는 수용성 고분자 물질로서 백색의 유동성 분말이며 다양한 분자량을 갖는 하전되지 않은 폴리에틸이다. 구조식은 H-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH이며 n이 10과 1,000 사이의 분자량이 작은 것을 폴리에틸렌글리콜이라고하고 n이 10,000이상인 고분자는 -OH기의 농도가 무시되므로 PEO라 한다. PEO는 그 물리화학적 특성에 따라 약제학적으로 점막 부착제, 정제의 결합제, 활택제, 코팅제등으로 이용되고 경피 흡수 제제와 경구용 약물의 방출 조절, 상처치료등에도 이용되고 있다. PEO는 약물 방출시 빠르게 수화되어 정제표면에 겔층을 형성하므로 수용성 약물은 매트릭스 정제로부터 확산에 의해 방출되고 난용성 약물의 경우는 확산-침식기전에 의해 방출된다.<sup>6)</sup>

이 실험에서 PEO의 함량과 매트릭스의 조성을 변형시켜 주약의 용출을 측정하여 최적의 조성을 결정하고 친수성 매트릭스로서의 PEO의 특성에 대한 영향을 평가하였다. 그리고 경도에 따라 captopril 서방형 매트릭스 정제의 용출율에 대한 영향을 조사하여 적당한 조성의 정제를 선택하여 비글견을 이용한 *in vivo* 실험을 하고 captopril 서방형 매트릭스 정제의 적용 가능성을 확인하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)821-5934, E-mail : ukjee@hanbat.chungnam.ac.kr

## 실험방법

### 시약 및 기기

이 실험에서 사용한 polyethylene oxide(M.W. 5,000,000 "Polyox" WSR Coagulator-NF Grade)는 Union Carbide에서 공급받았다. captopril(98.4%, Boryung Pharm. Co.), acetone-trile(HPLC grade), hydrochloric acid, sodium chloride, ethanol, methanol 등은 특급시약을 사용하였다.

기기는 Tableting machine(Erweka AR 400, Germany), Tablet hardness tester(Erweka TBH28, Germany), Dissolution tester(Sortax, AT7), UV spectrophotometer(Shimadzu UV-2101PC, Japan), HPLC system(Waters 510 pump, Waters 486 detector), Polygosil<sup>®</sup>(10  $\mu$ m, C<sub>18</sub>, Methachem Technologies Inc.) 컬럼등을 사용하였다.

### 캡토프릴 매트릭스 정제의 제조

친수성 고분자 PEO를 이용한 captopril 매트릭스 정제의 조성은 Table I과 같으며 습식 과립 압축법과 직접 압축법에 의하여 중량 250 mg, 경도 8 Kgf의 captopril 정제를 제조하였다.

습식 과립 정제는 Table I의 조성에 따른 각 성분을 잘 혼합한 후 에탄올을 가하여 연합하고 이를 18호체로 과립을 만든 후 30°C에서 12시간 동안 건조하였으며 16호체를 통과하고 20호체에 남은 과립을 취하여 타정하였다.

직접 압축 정제도 Table I과 같은 조성으로 각 성분을 잘 혼합한 후 직접타정 하였다.

### 용출실험

K.P.VI의 봉해도 시험액 제 1액(pH 1.2)과 제 2액(pH 6.8)을 용출 시험액으로 하여 paddle법으로 용출시험을 행하였다. 회전속도는 50 rpm, 용출 시험액은 500 ml를 사용하였으며, 용출액 온도를 37 $\pm$ 0.5°C로 유지하면서 일정 시간 간격으로 용출액 200  $\mu$ l를 취하고 동량의 용출 용매로 보충하였으며 채취한 검체는 0.45  $\mu$ m filter로 여과하고 용출된 약물의 양을 HPLC로 분석하였는데 이때의 이동상은 0.01M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> : CH<sub>3</sub>CN = 90 : 10(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 2.6으

로 조정)으로하여 Polygosil<sup>®</sup>(10  $\mu$ m, C<sub>18</sub>, Methachem Technologies Inc.) 컬럼에 1.5 ml/min 유속으로 주입하였고 214 nm에서 측정하여 검량선식에 의하여 산출하였다.

### PEO양에 따른 용출 속도

Table I과 같은 조성으로 습식 과립 압축법과 직접 분말 압축법을 이용하여 정제를 제조한 다음 제 1액과 제 2액에서 각각 4시간, 6시간동안 용출실험을 하였다. 용출량과 용출 시간과의 관계를 Higuchi등<sup>7,8)</sup>의 확산식을 심등<sup>9)</sup>이 간략화시킨 용출 속도식인  $Q = K\sqrt{t}$ 로 해석하였다. Q는 시간 t 동안 정제로부터 방출된 약물량(mg), K는 용출속도정수 ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ )이다.

### 경도에 따른 영향

Table I의 조성 중 약물과 PEO의 비율이 1:2인 조성을 선택해 직접 압축법을 이용하여 경도가 4, 8, 12 Kgf인 정제를 제조하여 제 1액과 제 2액에서 각각 4시간, 6시간동안 용출실험을 하였다.

### 비글견에서의 체내동태 실험

**시험 동물** - 체중 10.4~14 kg의 웅성 비글견을 일주일 동안 관찰하여 외관상 이상이 없고 사료의 섭취량과 배변도 정상인 건강상태가 양호한 것으로 판단된 비글견을 시험 동물로 선정하였다.

**약물투여 및 채혈** - 비글견을 약물 투약 전 12시간동안 절식시켰으며 약물투여는 일반정제와 매트릭스정제 모두 경구투여용 캡셀제에 넣어 비글견에 경구투여하였다. 일반 captopril 정제는 2정(1정당 25 mg captopril함유)을 경구투여 후 10분, 30분, 50분, 80분, 2시간, 4시간, 6시간에 슬와 정맥으로부터 5 ml의 syringe를 이용하여 혈액채취량은 약 1.5 ml 채혈하였다. 6시간 후에 일반 captopril 정제 2정을 다시 투여하고 같은 시간 간격으로 12시간까지 혈액을 채혈하였다. 채혈한 혈액은 Rawahara<sup>10)</sup>의 방법을 이용하여 아래와 같이 처리하여 정량하였다. 즉 채취한 혈액은 15 ml 원심분리용 tube에 넣고 acetone에 0.5%의 농도로 용해시킨 p-BPB(p-bromophenacyl bromide)용액 0.75 ml를 넣어 30초 동안 vortexing한 후 5~10분 동안 실온에서 반응을 완결시킨 다음 0.3N HCl을 넣어 산성으로 하여 냉동실(-15°C이하)에서 냉동하였다. 서방성 captopril 정제는 3정(1정당 25 mg captopril함유)을 1회 경구투여한 후 10분, 30분, 50분, 80분, 2시간, 5시간, 8시간, 12시간 슬와 정맥으로부터 채혈하였다. 혈액샘플의 처리는 전술한 바와 같다.

**혈중농도 분석** - 비글견으로부터 채취하여 전처리한 동결

Table I - Composition of Captopril Matrix Tablets

Captopril (mg)	PEO (mg)	Lactose (mg)	Mg-stearate (mg)	Total (mg)
25	50	174.5	0.5	250
25	75	149.5	0.5	250
25	100	124.5	0.5	250

혈액을 실온에 방치하여 녹인 다음 이 혈액에 각각 benzene 8 ml와 4 ml를 가하여 추출한 후 추출액을 합쳐서 dry block bath(40°C, N<sub>2</sub> gas)상에서 증발 건조하였다. 건조된 잔류물에 pH 7, 0.05M phosphate buffer 4 ml와 hexane 10 ml를 가한 후 충분히 혼합하고 다시 hexane 6 ml를 가하여 침출한 후 유기층을 버렸다. 남은 수층에 2N HCl 0.1 ml를 넣어 산성으로 한 후 각각 benzene 3 ml와 1 ml를 가하여 추출하였다. 추출액을 취해 dry block bath 상에서 증발 건조하였다. 건조된 잔류물에 acetonitrile에 용해된 internal standard(flurbiprofen 30 µg/ml)용액 200 µl를 가하여 용해하였다. 이 용액 20 µl를 취하여 HPLC로 측정하였다. 이동상으로 methanol : water : acetic acid(60 : 39.5 : 0.5)로 하였고 Polygosil® C<sub>18</sub> 컬럼에 1.3 ml/min 유속으로 주입하였으며 254 nm에서 측정하였다.

**생물약제학적 평가** - 실험 결과로부터 혈장중 약물농도 대 시간의 곡선을 그리고 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 곡선에서 직접 읽었다. AUC<sub>0-12</sub>는 trapezoidal rule을 이용하여 구하였다.

얻어진 매트릭스 정제와 일반 정제의 AUC<sub>0-12</sub>로부터 같은 양적 생체이용률(bioavailability : BA)의 지표가 되는 상대 BA를 산출하였다.

### 결과 및 고찰

#### PEO의 양에 따른 용출 속도 평가

습식 과립 압축법을 이용하여 제조된 captopril 매트릭스 정제의 용출실험 결과는 제 1액에서 captopril에 대한 PEO의 비율이 1:2, 1:3 과 1:4로 증가할수록 용출속도가 감소되어 4시간동안의 용출율은 각각 64.23, 53.68, 46.84%로 나타났고 제 2액에서는 6시간동안의 용출율이 각각 60.2, 57, 54.9%로 PEO의 양에 의해서 큰 영향을 받지 않았다. Figure 1과 2는 약물 용출량 Q와 시간의 제곱근 t<sup>1/2</sup>과의 관계로 직선성을 나타내었으며 Higuchi의 확산식에 잘 적용되는 것을 알 수 있었다. 또한 Table II는 용출 실험 결과를 Higuchi 등의 확산식을 이용하여 용출 속도 정수(K)와 직선의 상관계수 r을 계산한 값이다. Captopril과 PEO의 비가 1:2, 1:3, 1:4 일때 제 1액에서의 용출 속도 정수(K<sub>1</sub>)는 4.147, 3.465, 3.021 mg·min<sup>-1/2</sup>로 PEO의 양이 증가할수록 용출 속도 정수는 감소하였다. 또한 제 2액에서의 용출 속도 정수(K<sub>2</sub>)는 각각 3.173, 3.015, 2.980 mg·min<sup>-1/2</sup>로 비슷하게 나타났다.

직접 분말 압축법으로 제조한 captopril 매트릭스 정제의 용출 실험 결과는 제 1액에서는 captopril에 대한 PEO의 비율이 1:2, 1:3과 1:4로 증가할수록 용출 속도가 감소되어

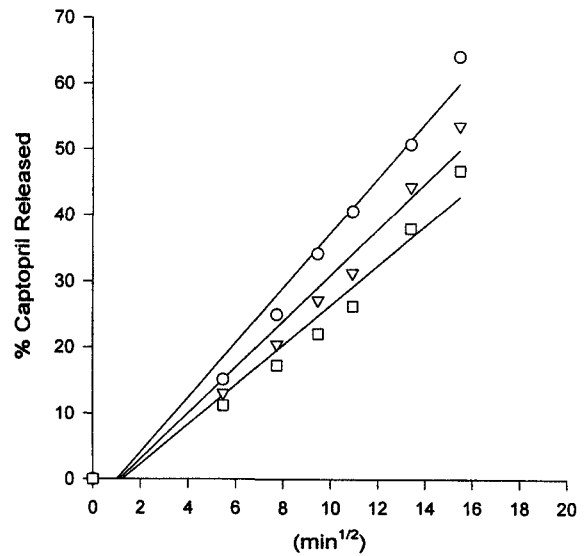


Figure 1-Dissolution rate of captopril for wet granulation tablets in pH 1.2 hydrochloric acid solution. Ratios of drug and PEO are as follows : (○) ; 1:2, (▽) ; 1:3, (□) ; 1:4.

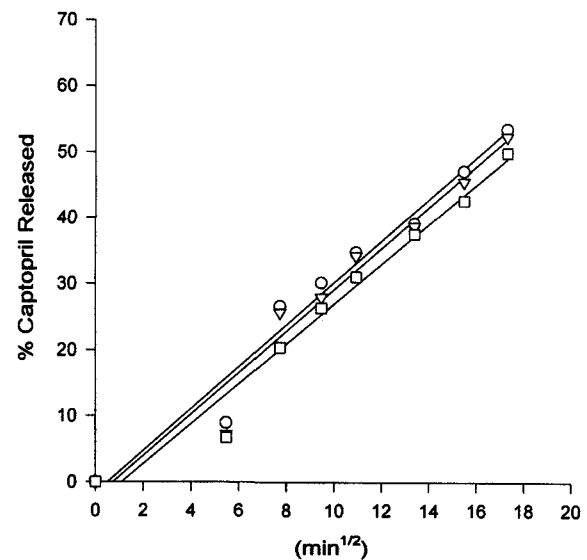


Figure 2- Dissolution rate of captopril for wet granulation tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution. Ratios of drug and PEO are as follows : (○) ; 1:2, (▽) ; 1:3, (□) ; 1:4.

Table II- Dissolution Rate Constants of Captopril for Wet Granulation Tablets according to Higuchi's Diffusion Model

Ratio of drug to PEO	K <sub>1</sub> (mg·min <sup>-1/2</sup> ) <sup>a)</sup>	K <sub>2</sub> (mg·min <sup>-1/2</sup> ) <sup>b)</sup>
1 : 2	4.147 (r=0.997)	3.173 (r=0.982)
1 : 3	3.465 (r=0.993)	3.015 (r=0.98)
1 : 4	3.021 (r=0.995)	2.980 (r=0.99)

<sup>a)</sup>Dissolution rate constants in pH 1.2 hydrochloric acid solution.

<sup>b)</sup>Dissolution rate constants in pH 6.8 phosphate buffer solution.

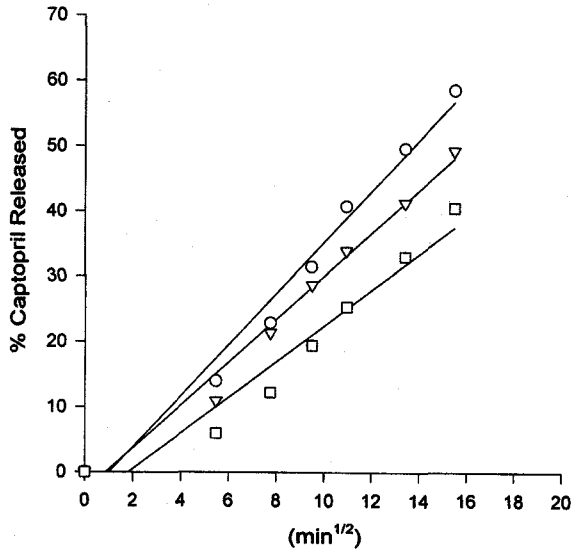


Figure 3—Dissolution rate of captopril for direct compressed tablets in pH 1.2 hydrochloric acid solution. Ratios of drug and PEO are as follows : (○); 1:2, (▽); 1:3, (□); 1:4.

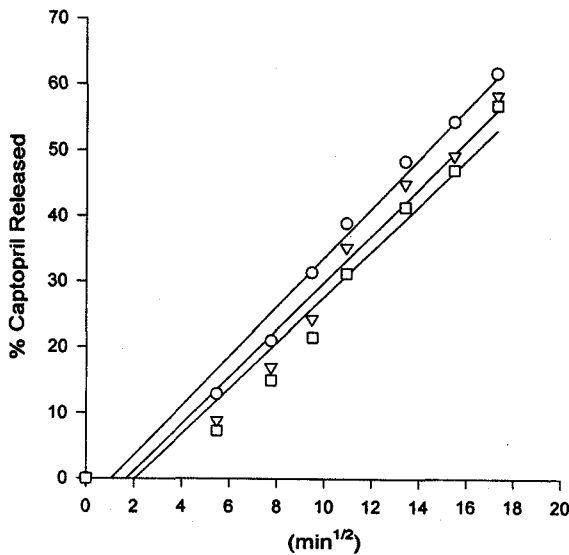


Figure 4—Dissolution rate of captopril for direct compressed tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution. Ratios of drug and PEO are as follows : (○); 1:2, (▽); 1:3, (□); 1:4.

4시간의 용출율은 각각 58.6, 49.4, 40.7%로 나타났고 제 2액에서는 PEO의 비율이 증가하더라도 용출율은 큰 영향을 받지 않았으며 6시간의 용출율은 각각 69.8, 65.4, 60.6%로 나타났다. Figure 3과 4는 약물 방출량 Q와 시간의 제곱근  $t^{1/2}$ 과의 관계로 직선성을 나타내었으며 Higuchi의 확산식에 잘 적용되었다. Table III는 정제 용출실험 결과를 Higuchi 등의 확산식을 이용하여 용출 속도 정수(K)와 직선의 상관계수 r을 계산한 data이다. 이 실험에서 captopril과 PEO의 비

Table III—Dissolution Rate Constants of Captopril for Direct Compressed Tablets according to Higuchi's Diffusion Model

Ratio of drug to PEO	$K_1$ ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ) <sup>a)</sup>	$K_2$ ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ) <sup>b)</sup>
1 : 2	3.780 (r=0.997)	3.680 (r=0.996)
1 : 3	3.189 (r=0.992)	3.450 (r=0.994)
1 : 4	2.621 (r=0.996)	3.190 (r=0.988)

<sup>a)</sup>Dissolution rate constants in pH 1.2 hydrochloric acid solution.

<sup>b)</sup>Dissolution rate constants in pH 6.8 phosphate buffer solution.

율이 1:2, 1:3, 1:4 일때 제1액에서의 용출 속도 정수 ( $K_1$ )는 3.780, 3.189, 2.621  $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ 로 PEO의 양이 증가할수록 용출 속도 정수는 감소하였다. 그러나 제 2액에서의 용출 속도 정수( $K_2$ )는 3.680, 3.450, 3.190  $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ 로 나타났다.

용출율에 미치는 경도의 영향

각각 4, 8, 12 Kgf 경도의  $250 \pm 2$  mg 정제를 취하여 각각 제 1액과 제 2액에서 captopril의 용출 실험을 실시한 결과 Figure 5, 6과 같은 용출 양상을 나타내었다. 이들 정제의 경도가 증가할수록 용출이 지연되어 경도가 4, 8, 12 Kgf인 경우 제 1액에서 4시간후 각각 60%, 48.2%와 37.4% 용출율을 나타내었고 제 2액에서 6시간후 72%, 68%와 62% 용출되었다. 경도가 4 Kgf에서 12 Kgf로 증가하였을 때 제 1액과 제 2액에서 용출율은 각각 약 23.6%와 10% 정도 감소하였다. 따라서 친수성 고분자인 PEO로 매트릭스

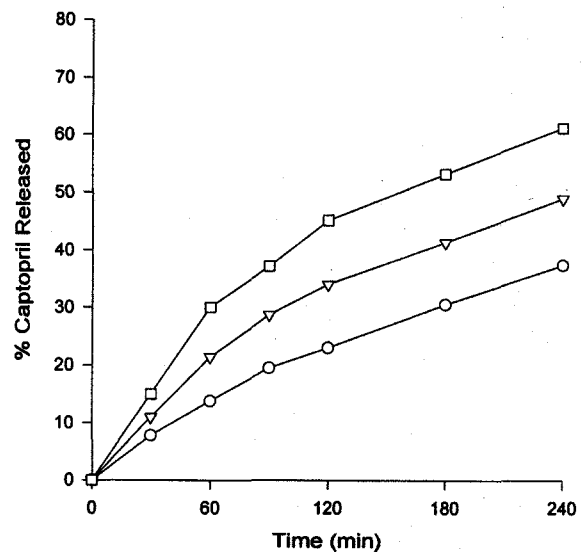
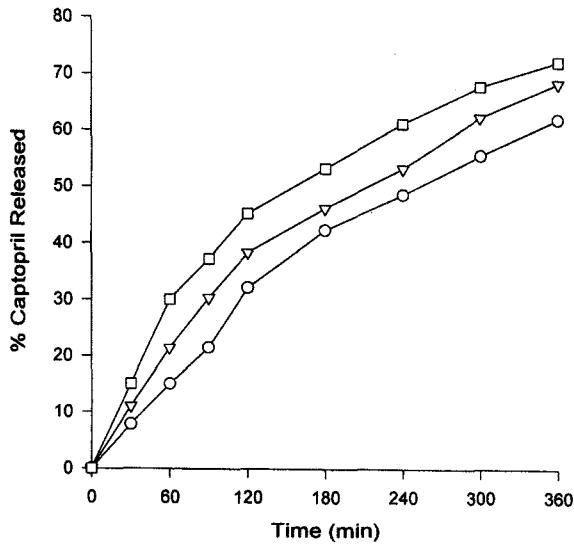


Figure 5—Effect of the hardness on the release of captopril from PEO direct compressed tablets in pH 1.2 hydrochloric acid solution. Key : (□); 4 Kp, (▽); 8 Kp, (○); 12 Kp.

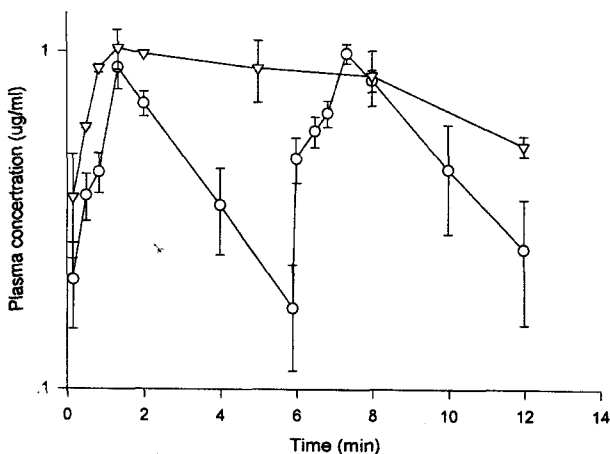


**Figure 6**—Effect of the hardness on the release of captopril from PEO direct compressed tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution. Key : (□) ; 4 Kp, (▽) ; 8 Kp, (○) ; 12 Kp.

정제를 제조시 같은 처방이라도 적합한 용출율을 얻으려면 타정시 경도의 크기를 고려하여야 한다. 본실험에서는 captopril PEO 매트릭스 정제를 제조시 생산 편리와 정제 외관 등을 고려하여 정제의 경도를 8 kgf 정도로 하고 처방을 설계하였다.

**약물동력학적 평가**

비글견의 혈액중 captopril의 함량을 시간에 따라 검토했으므로 captopril 매트릭스 정제는 1회(75 mg) 경구투여 한 것과 captopril 일반 정제는 6시간 간격으로 2회(50 mg×2



**Figure 7**—Captopril plasma concentration after oral administration of PEO matrix tablets and conventional tablets in beagle dogs. Key : (○) ; Conventional Captopril Tablets 50 mg×2, (▽) ; PEO Matrix Captopril Tablets 75 mg.

**Table IV**— Pharmacokinetic Parameters of Captopril after Oral Administration of PEO Matrix Tablets and Conventional Tablets in Beagle Dogs

Parameters	Conventional captopril tablet	Matrix captopril tablet
$t_{max}$ (hr)	1.330 ± 0.320	1.330 ± 0.890
$C_{max}$ (μg/ml)	0.922 ± 0.097	1.182 ± 0.194
$AUC_{0-12}$ (μg · hr/ml)	6.417 ± 0.606	9.126 ± 1.484

회) 경구투여 하여 혈액중 약물농도 추이곡선을 Figure 7에 나타내었다. 매트릭스 정제의 최대혈중농도의 출현시간과 일반 정제 투여 후의 결과는 비슷하게 나타났고 매트릭스 정제는 투여 후 지속적으로 높은 혈중농도를 나타내었다.

매트릭스 정제 및 일반 정제를 경구투여 한 후 얻어진 혈액중 약물농도-시간 곡선으로부터  $AUC_{0-12}$ 를 계산한 결과는  $9.126 \pm 1.484 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 와  $6.417 \pm 0.6057 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 이며, 매트릭스 정제의  $T_{max}$  및  $C_{max}$ 는 각각  $1.33 \pm 0.89 \text{ hr}$  및  $1.1823 \pm 0.1937 \mu\text{g/ml}$  이었고 일반 정제는 각각  $1.33 \pm 0.32 \text{ hr}$  및  $0.9223 \pm 0.0956 \mu\text{g/ml}$  이었다. 매트릭스 정제는 75 mg을 1회 투여하였고 일반정제는 50 mg씩 2회 투여한것의  $AUC_{0-12}$ 를 비교한 결과 매트릭스정제가 30-40% 정도 증가하였다(Table IV).

**결 론**

Captopril의 경구용 제어 방출 제제를 개발하고자 친수성 고분자인 PEO로 매트릭스 정제를 제조하여 약물과 고분자 비율, 타정 방법, 정제의 경도 등이 용출율에 미치는 영향을 검토하였으며 동물실험으로 비글견을 이용하여 일반 정제는 50 mg씩 2회 투여하고 매트릭스 정제는 75 mg을 1회 투여한 다음 혈중 농도를 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 약물과 PEO의 비율에 대한 용출율은 직접 분말 압축법과 습식 과립 압축법으로 제조된 captopril 매트릭스 정제의 용출은 제 1액에서는 PEO의 양이 증가할수록 방출속도가 감소하였지만 제 2액에서는 영향을 받지 않았다.
2. Captopril 매트릭스 정제로부터 방출된 약물의 양과 시간의 관계는 Higuchi의 확산 이론에 부합된다.
3. Captopril 매트릭스 정제의 용출율은 경도가 4에서 12 Kgf 로 증가할수록 제 1액과 2액에서 각각 23.6과 10% 정도 감소하였다.
4. 비글견에 의한 약물 동태학적 평가 실험 결과 captopril 서방성 매트릭스 정제 75 mg을 1회 경구 투여시  $T_{max}$ ,

$C_{max}$  및  $AUC_{0-12}$ 는 각각  $1.33 \pm 0.89$  hr,  $1.1823 \pm 0.1937$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  및  $9.126 \pm 1.484$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  이고 일반 정제 50 mg 씩 2회 투여시는 각각  $1.33 \pm 0.32$  hr,  $0.9223 \pm 0.0956$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  및  $6.417 \pm 0.6057$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$  이었다. Captopril 매트릭스 정제는 일반정제 보다  $AUC_{0-12}$ 가 30-40% 정도 증가하였다.

이상의 실험으로부터 PEO를 이용하여 제조한 captopril 매트릭스 정제는 유용한 제어 방출형 제제로 사료된다.

## 문 헌

- 1) M.A. Ondetti, B. Rubin and D.W. Cushman, Design of specific inhibitor of angiotensin-converting enzyme : new class of orally active antihypertensive agents, *Science*, **196**, 441-444 (1977).
- 2) A.I. Cohen, R.G. Devlin, E. Ivaskiv, P.T. Funke and T. McCormick, Determination of captopril in human blood and urine by GLC-selected ion monitoring mass spectrometry after oral coadministration with its isotopomer, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1251-1255 (1982).
- 3) H.O. Ho, H.Y. Wang and M.T. She, The evaluation of granulated excipients as matrix material for controlled delivery of captopril, *J. Control. Rel.*, **49**, 243-251 (1997).
- 4) Y. Seta, F. Higuchi, T. Otshie, Y. Kawahara, K. Mishimura, R. Okada and H. Koike, Preparation and pharmacological evaluation of captopril sustained-release dosage forms using oily semisolid matrix, *Int. J. Pharm.*, **41**, 255-265 (1988).
- 5) Y. Seta, F. Higuchi, Y. Kawahara, K. Mishimura and R. Okada, Design and preparation of captopril sustained-release dosage forms and their biopharmaceutical properties, *Int. J. Pharm.*, **41**, 245-254 (1988).
- 6) E.E. Bailey Jrok and J.V. Koleske, *Poly(Ethylene oxide)*, Academic Press, New York (1976).
- 7) S. Muranishi, Y. Okubo and H. Sezaki, Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories, *Yakuzaigaku*, **39**, 1-7 (1979).
- 8) A.L. Weiss and B.J. Sciarrone, Release rates of salicylates from cocoa butter I., *J. Pharm. Sci.*, **58**, 980-982 (1969).
- 9) S.Y. Lee, S.C. Shin, M.H. Lee and C.K. Shim, Effect of diethylphthalate on the release of salicylic acid from ethylcellulose films, *Yakhak Hoeji*, **28**, 169-177 (1984).
- 10) Y. Rawahara, M. Hisaoka, Y. Yamazaki, A. Inage and T. Morioka, Determination of captopril in blood and urine by high-performance liquid chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 150-157 (1981).